

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 7 月 3 日 (03.07.2003)

PCT

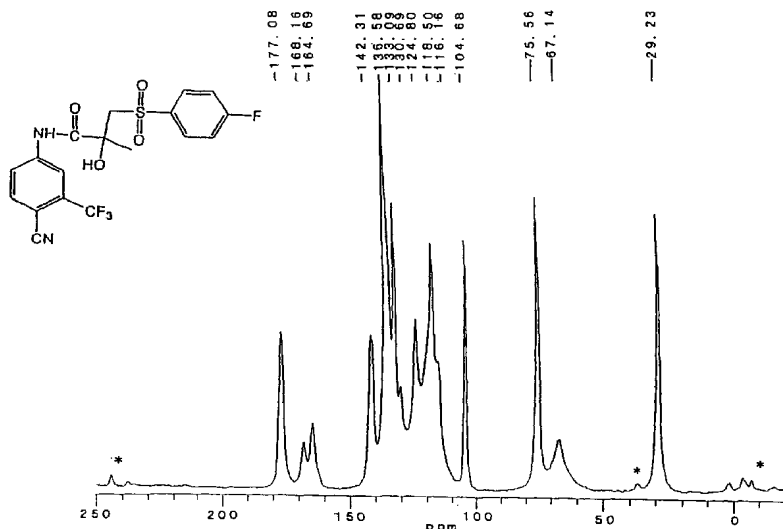
(10) 国際公開番号
WO 03/053920 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 315/02, 315/06, 317/46, A61K 31/277, A61P 5/28, 43/00 特願2002-166213 2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002) JP
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/13058 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住化ファインケム株式会社 (SUMIKA FINE CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区 歌島 3 丁目 1 番 2 1 号 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2002 年 12 月 13 日 (13.12.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 新宅 哲也 (SHIN-TAKU, Tetsuya) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区 歌島 3 丁目 1 番 2 1 号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP). 桂 正 (KATSURA, Tadashi) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区 歌島 3 丁目 1 番 2 1 号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP). 板谷 信重 (ITAYA, Nobushige) [JP/JP];
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2001-380686 2001 年 12 月 13 日 (13.12.2001) JP

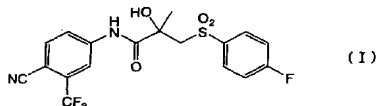
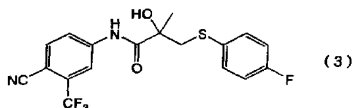
[続葉有]

(54) Title: CRYSTALS OF BICALUTAMIDE AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION

(54) 発明の名称: ビカルタミドの結晶およびその製造方法



(57) Abstract: The invention relates to crystals of bicalutamide having a specific crystal form, and industrially practicable processes for the production of bicalutamide and crystals thereof which are excellent in environmental friendliness, economical efficiency, and safeness. The invention provides a process for the production of bicalutamide represented by formula (1): (1) characterized by comprising at least the step of reacting a compound represented by formula (3) with an oxidizing agent; (3) a process for the production of crystals of bicalutamide; and a crystal form of bicalutamide as determined by X-ray diffraction (XRD) or solid-state ^{13}C NMR spectroscopy.



[続葉有]

WO 03/053920 A1



〒555-0021 大阪府 大阪市 西淀川区歌島3丁目1番
21号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目2番14号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

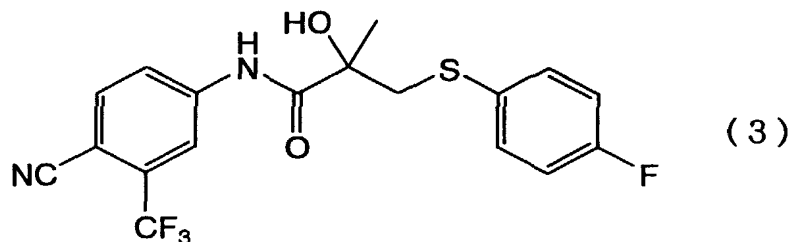
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

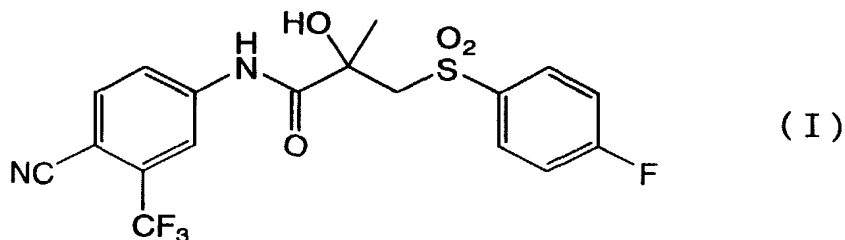
(57) 要約:

本発明は、形態を規定したピカルタミド結晶、ならびに環境調和性に優れ、経
済的であるとともに安全性に優れ、かつ工業的に実用可能なピカルタミドおよび
その結晶の製造方法に関する。

従って、本発明は、式(3):



で表される化合物と、酸化剤とを反応させる工程を少なくとも包含することを特
徴とする、式(I):



で表されるピカルタミドの製造方法ならびにピカルタミド結晶の製造方法、なら
びにX線回折(XRD)または¹³C核 固体NMR測定によって規定されたピカ
ルタミドの結晶形態を提供する。

明細書

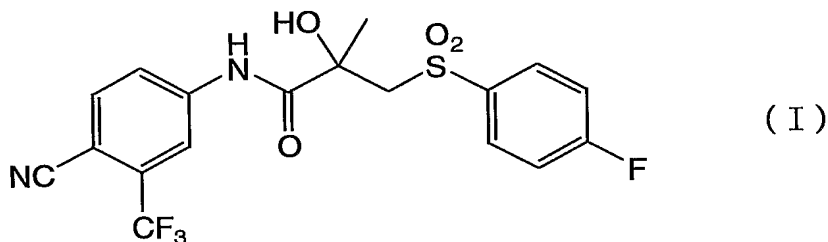
ビカルタミドの結晶およびその製造方法

技術分野

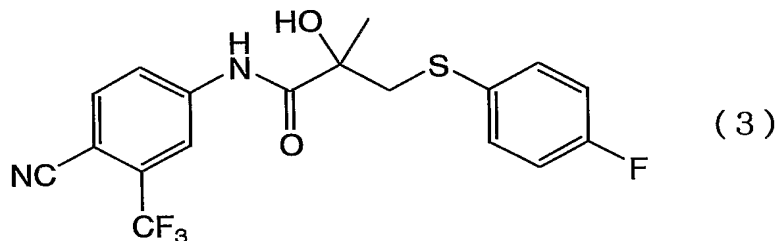
本発明は、形態を規定したビカルタミド結晶およびその製造方法に関する。

背景技術

式 (I) :



で示されるビカルタミド (Bicalutamide) (本明細書中、以下、式 (I) の化合物、化合物 (I) と呼ぶ場合もある) は、抗アンドロゲン作用を有する化合物として有用であることが報告されている (特公平 4-32061 号公報、米国特許第 4,636,505 号および WO 01/34563 号公報)。式 (I) の化合物の合成法としては、例えば、式 (3) :



で表される 4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルチオ)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリド (以下、式 (3) の化合物、化合物 (3) と呼ぶ場合もある) の塩化メチレン溶液を m-クロロ過安息香酸と反応させる方法が公知である (Howard Tucker et al, J. Med. Chem., Vol. 31, 954-959 (1988)、および WO 01/28990 号公報)。この方法は、塩化メチレンを溶媒として用いる方法である。塩化メチレン等のハロゲン化有機溶媒は、概して、人体に有害であり、また、発ガン性を有する可能性も示唆されており、さらに廃棄処理の際にダイオキシンを発生する可能性がある。また、塩

化メチレン等のハロゲン化有機溶媒は、使用後の廃棄処理にコストがかかるといった経済面での問題、および廃棄処理における焼却炉の腐食といった問題を伴う。

近年、化学物質のリスク低減方策の一つとして「グリーンケミストリー」が注目されており、環境調和型の化学反応（すなわち、人体および環境に害を与える可能性のある物質（例えば、含ハロゲン物質等）をできるだけ使用せず、またそれらをできるだけ排出しない反応）の工業的実用化が非常に重要な課題となっている。塩化メチレンを有機溶媒として使用する上記製造方法は、この観点から、好ましいビカルタミドの製造方法とはいえない。このため、環境調和性に優れたビカルタミドの製法の開発が望まれている。

10 また、上記方法は、m-クロロ過安息香酸を酸化剤として用いる方法である。m-クロロ過安息香酸は、爆発の危険性が高く、工業プロセスには好ましくない。さらに、m-クロロ過安息香酸は、価格が高く、コスト面での課題も生じる。

従って、上記方法を大スケールにして工業的に実用化するとすると、溶媒としてハロゲン化有機溶媒を用い、酸化剤としてm-クロロ過安息香酸を用いているため、環境調和性の点だけでなく、安全性や経済性の点においても問題が生じる。

15 現在、酸化剤としてm-クロロ過安息香酸を使用しないビカルタミドの合成法としては、例えば、WO 01/00608号公報に記載の方法が公知である。この方法によると、酸化剤として過酸化水素水を用い、酢酸またはギ酸中で化合物（3）を酸化することによってビカルタミドを合成することができるため、環境的、経済的、工業的にも優れた方法であるといえる。しかし、この方法において、前駆体である化合物（3）を合成する際に多数の工程（少なくとも4工程）を経由しなければならないことから、この方法は、ビカルタミドの全合成として、経済的にも工業的にも優れた合成法であるとは言えない。さらに、この方法には、化合物（3）を合成するためにハロゲン化溶媒（例えば、塩化メチレン等）を使用する工程も含まれているため、この方法が環境に対して十分に配慮したものであるとはいえない。

20 酸化剤としてm-クロロ過安息香酸を使用しないビカルタミドの合成法としては、さらに、WO 02/24638号公報に記載の方法が公知である。WO 02/24638号公報に記載の方法は、化合物（3）に過酸化水素水を添加し、そ

の混合物を冷却（例えば、 -55°C ）した後、その混合物に無水トリフルオロ酢酸を添加することでビカルタミドを得る方法である。しかし、この方法は、試薬として高価な無水トリフルオロ酢酸を使用すること、および無水トリフルオロ酢酸の添加時に冷却が必要であることから、経済的に優れた方法であるとは言えない。また、無水トリフルオロ酢酸は腐食性および吸湿性を有するため、ビカルタミドの工業的製法に適していない。

従って、当該分野では、環境調和性に優れ、経済的であるとともに安全性に優れ、かつ工業的に実用可能なビカルタミドの製造方法の開発が切望されている。

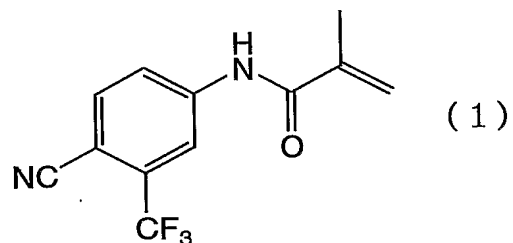
また、医薬製造の分野において、効率よく結晶を造粒するためには、結晶の形態が規定されていることが望ましい。しかし、ビカルタミド結晶は上記のいずれの文献においてもその結晶形態が規定されておらず、それ故、医薬製造の当業者は、形態が規定されたビカルタミド結晶の提供を強く望んでいる。

発明の開示

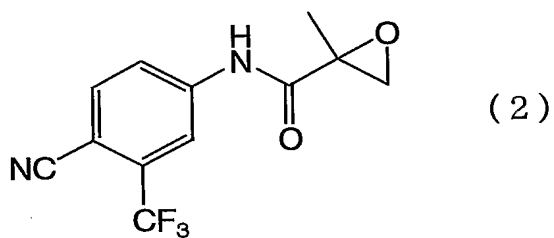
本発明の目的は、形態を規定したビカルタミド結晶の提供、ならびに環境調和性に優れ、経済的であるとともに安全性に優れ、かつ工業的に実用可能なビカルタミドおよびその結晶の製造方法を提供することである。

本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討した結果、溶媒として酢酸エチルを用い、タングステン酸ナトリウム（又はその溶媒和物）、フェニルホスホン酸及び相間移動触媒の存在下、酸化剤である過酸化水素水と上記式（３）の化合物とを反応させることによってビカルタミドを高純度で大量に製造することができるを見出した。この方法は、環境調和性、経済性及び安全性に優れ、かつ工業的にも実用可能である。また、本発明者らは、酸化剤として、無水フタル酸と過酸化水素から調製したモノ過フタル酸が、オレフィンからエポキシドへの酸化、およびチオエーテルからスルホンへの酸化における酸化剤として非常に有効であることを見出し、この事実に基づき、単純な出発原料から、オレフィン、エポキシド、チオエーテル（化合物（３））を逐次経由し、最終的にスルホンであるビカルタミドを誘導し得る、酸化反応を中心としたビカルタミドおよびその結晶の製造方法、ならびに、ビカルタミドの結晶が特定の形態を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、以下の通りである。

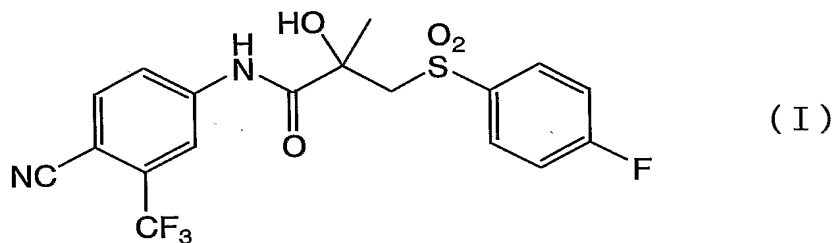
[1] 式(1):



で表される化合物と、モノ過フタル酸とを反応させて、式(2):



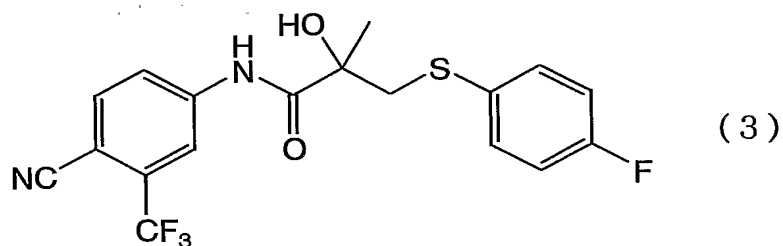
5 で表される化合物を得る工程を包含する、式(I):



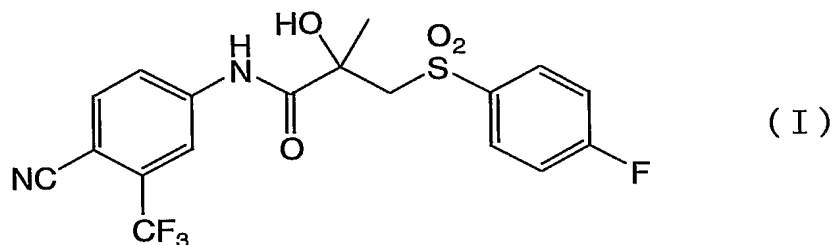
で表されるピカルタミドの製造方法。

[2] さらに、メタンスルホニルクロリドを用いる上記[1]に記載の製造方法。

10 [3] 式(3):



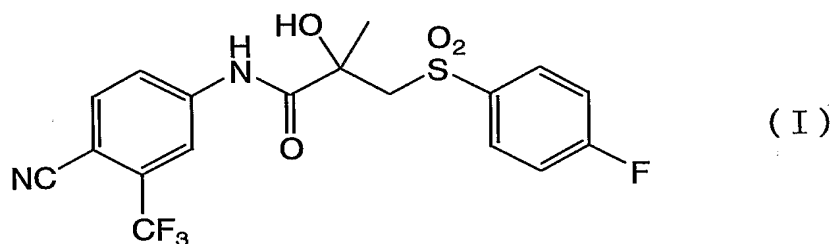
で表される化合物と、モノ過フタル酸とを反応させることを特徴とする、式(I):



で表されるビカルタミドの製造方法。

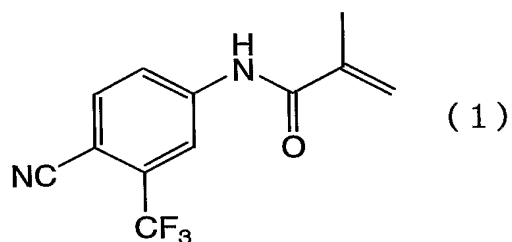
[4] 無水フタル酸および過酸化水素からモノ過フタル酸を調製することを特徴とする上記[1]～[3]のいずれかに記載の製造方法。

5 [5] 以下の工程(A)～(C)を包含する、式(I)：

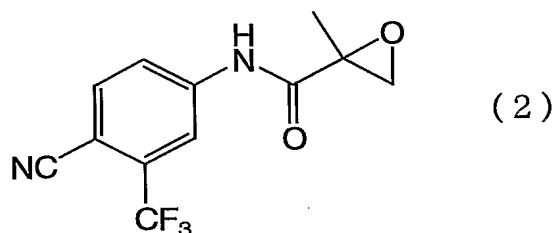


で表されるビカルタミドの製造方法：

(A) 式(1)：

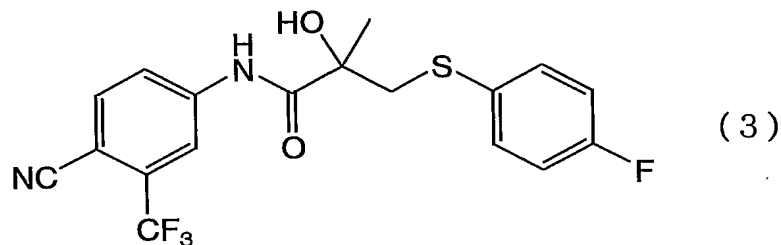


10 で表される化合物と、モノ過フタル酸とを反応させて、式(2)：



で表される化合物を得る工程、

(B) 工程(A)で得られた式(2)の化合物と、4-フルオロチオフェノールとを反応させて、式(3)：



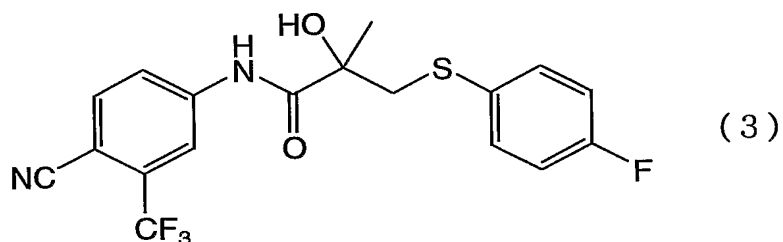
で表される化合物を得る工程、および

(C) 工程 (B) で得られた式 (3) の化合物と、モノ過フタル酸とを反応させてビカルタミドを得る工程。

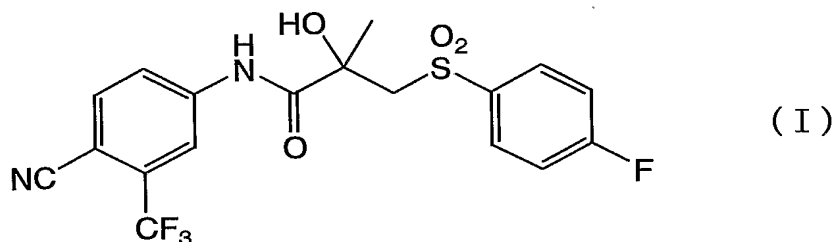
5 [6] 工程 (A) において、さらに、メタンスルホニルクロリドを用いる上記 [5] に記載の製造方法。

[7] 無水フタル酸および過酸化水素からモノ過フタル酸を調製する工程を含むことを特徴とする上記 [5] または [6] に記載の製造方法。

10 [8] タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物、フェニルホスホン酸および相間移動触媒の存在下、酢酸エチル中、式 (3) :



で表される化合物と過酸化水素水とを反応させることを特徴とする、式 (I) :



で表されるビカルタミドの製造方法。

15 [9] 過酸化水素の使用量が式 (3) で表される化合物の 3 ~ 6 倍モル量である上記 [8] に記載の製造方法。

[10] タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物の使用量が式 (3) で

表される化合物の 0.5～5 モル%量である上記 [8] または [9] に記載の製造方法。

[11] フェニルホスホン酸の使用量が式 (3) で表される化合物の 0.5～5 モル%量である上記 [8] ～ [10] のいずれかに記載の製造方法。

5 [12] 相間移動触媒の使用量が式 (3) で表される化合物の 0.5～5 モル%量である上記 [8] ～ [11] のいずれかに記載の製造方法。

[13] タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物がタングステン酸ナトリウム 2 水和物であり、かつ相間移動触媒がテトラブチルアンモニウムブロミドである上記 [8] ～ [12] のいずれかに記載の製造方法。

10 [14] さらに、(I) ビカルタミドを含む溶液を調製する工程、
(II) 必要に応じて、工程 (I) で得られる溶液に炭化水素溶媒を添加する工程、

(III) 工程 (I) または (II) で得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を析出させる工程を包含することを特徴とする、上記 [1] ～ [13] の
15 いずれかに記載の製造方法。

[15] 工程 (I) において、溶液を濃縮することを特徴とする上記 [14] に記載の製造方法。

[16] 溶液がビカルタミドの酢酸エチル溶液であることを特徴とする、上記 [15] に記載の製造方法。

20 [17] 工程 (II) で得られる溶液が、酢酸エチルとヘプタンとの混合溶媒中のビカルタミド溶液であることを特徴とする、上記 [14] に記載の製造方法。

[18] 工程 (I) ～ (III) が、それぞれ、以下の工程 (i) ～ (iii) であることを特徴とする、上記 [14] に記載の製造方法：

(i) ビカルタミドに酢酸エチルを添加する工程、

25 (ii) 必要に応じて、工程 (i) で得られる溶液に、ヘキサン、ヘプタンから選ばれる炭化水素溶媒を添加する工程、

(iii) 工程 (i) または (ii) で得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を析出させる工程。

[19] 工程 (i) において、ビカルタミド 1 g に対して酢酸エチルを 1.0

m l ~ 1 0 m l 添加し、工程 (i i) において、ビカルタミド 1 g に対して炭化水素溶媒を 1 . 5 m l ~ 5 m l 添加することを特徴とする上記 [1 8] に記載の製造方法。

5 [2 0] 工程 (i) において、ビカルタミド 1 g に対して酢酸エチルを 2 m l ~ 6 m l 添加し、工程 (i i) において、ビカルタミド 1 g に対して炭化水素溶媒を 1 . 5 m l ~ 3 . 5 m l 添加することを特徴とする上記 [1 8] に記載の製造方法。

[2 1] 工程 (i) で得られる溶液が 5 0 ° C ~ 7 0 ° C であることを特徴とする上記 [1 8] ~ [2 0] のいずれかに記載の製造方法。

10 [2 2] 工程 (i i) において、ビカルタミド 1 g に対して炭化水素溶媒を 1 . 0 m l / 分 ~ 4 . 0 m l / 分の速度で添加することを特徴とする上記 [1 8] ~ [2 1] のいずれかに記載の製造方法。

[2 3] 工程 (i i i) において、工程 (i) または (i i) で得られる溶液を 0 ° C ~ 3 0 ° C に冷却することを特徴とする上記 [1 8] ~ [2 2] のいずれかに記載の製造方法。

[2 4] 以下の工程 (I) ~ (I I I) を包含することを特徴とするビカルタミド結晶の製造方法：

(I) ビカルタミドを含む溶液を調製する工程、

20 (I I) 必要に応じて、工程 (I) で得られる溶液に炭化水素溶媒を添加する工程、

(I I I) 工程 (I) または (I I) で得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を析出させる工程。

[2 5] 工程 (I) において、溶液を濃縮することを特徴とする上記 [2 4] に記載の製造方法。

25 [2 6] 溶液がビカルタミドの酢酸エチル溶液であることを特徴とする、上記 [2 5] に記載の製造方法。

[2 7] 工程 (I I) で得られる溶液が、酢酸エチルとヘプタンとの混合溶媒中のビカルタミド溶液であることを特徴とする、上記 [2 4] に記載の製造方法。

[2 8] 工程 (I) ~ (I I I) が、それぞれ、以下の工程 (i) ~ (i i i

)であることを特徴とする、上記〔24〕に記載の製造方法：

(i) ビカルタミドに酢酸エチルを添加する工程、

(ii) 必要に応じて、工程(i)で得られる溶液に、ヘキサン、ヘプタンから選ばれる炭化水素溶媒を添加する工程、

5 (iii) 工程(i)または(ii)で得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を析出させる工程。

〔29〕 工程(i)において、ビカルタミド1gに対して酢酸エチルを1.0 ml～10 ml添加し、工程(ii)において、ビカルタミド1gに対して炭化水素溶媒を1.5 ml～5 ml添加することを特徴とする上記〔28〕に記載の製造方法。

〔30〕 工程(i)において、ビカルタミド1gに対して酢酸エチルを2 ml～6 ml添加し、工程(ii)において、ビカルタミド1gに対して炭化水素溶媒を1.5 ml～3.5 ml添加することを特徴とする上記〔28〕に記載の製造方法。

15 〔31〕 工程(i)で得られる溶液が50℃～70℃であることを特徴とする上記〔28〕～〔30〕のいずれかに記載の製造方法。

〔32〕 工程(ii)において、ビカルタミド1gに対して炭化水素溶媒を1.0 ml/分～4.0 ml/分の速度で添加することを特徴とする上記〔28〕～〔31〕のいずれかに記載の製造方法。

20 〔33〕 工程(iii)において、工程(i)または(ii)で得られる溶液を0℃～30℃に冷却することを特徴とする上記〔28〕～〔32〕のいずれかに記載の製造方法。

〔34〕 ^{13}C -NMRにおいて、 δ が177.08、168.16、164.69、142.31、136.58、133.09、124.80、118.50、116.16、104.68、75.56、67.14および29.23 ppmにピークを有するビカルタミドの結晶。

〔35〕 粒度分布が D_{10} 9.5 μm 、 D_{50} 30.3 μm 、 D_{90} 65.9 μm であるビカルタミドの結晶。

〔36〕 平均粒子径が30.3 μm であるビカルタミドの結晶。

[37] X線回折において、 2θ が6.2、12.3、19.1、23.9、24.7および31.1にピークを有するビカルタミドの結晶。

[38] X線回折において、 2θ が12.18、16.8、18.9、23.72および24.64にピークを有するビカルタミドの結晶。

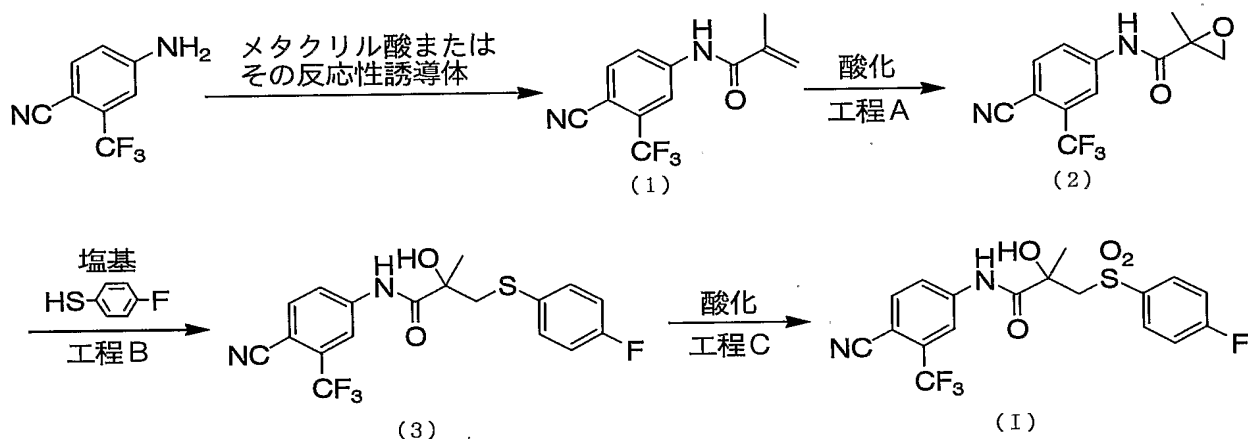
5

図面の簡単な説明

図1は、ビカルタミド結晶の固体 ^{13}C VACP/MAS NMRスペクトルを示すチャートである。記号*はスピニングサイドバンドを示す。

発明の詳細な説明

本願発明を以下のスキーム1を参照しながら詳細に説明する。



スキーム 1

10

本願発明は、4-シアノー3-(トリフルオロメチル)アニリンを出発原料として、ビカルタミドの全合成を開始する。4-シアノー3-(トリフルオロメチル)アニリンは、構造が単純であるため、市販品を使用してもよいし、別途合成して使用してもよい（J. Am. Chem. Soc., 76, 1051-1054 (1954); EP 2 892を参照のこと）。4-シアノー3-(トリフルオロメチル)アニリンをメタクリル酸またはその反応性誘導体（例えば、メタクリル酸ハロゲン化物等、好ましくは、メタクリル酸クロリド）との縮合反応に付すことによって、上記式(1)で表されるオレフィン化合物（以下、化合物(1)と呼ぶ場合もある）を得ることができる。メタクリル酸およびその反応性誘導体は、市販品として非常に安価であり、しかも容易に大量に入手することができるため、この縮合反応は工業的、

20

経済的に有効な手段となり得る。この縮合反応は、一般的なアミド化学に従って実施することができる。また、化合物（１）は単離・精製することなく次の反応に使用してもよい。

工程 A および工程 C は酸化剤を用いた酸化工程である。

- 5 工程 A（オレフィンからエポキシドへの酸化）および工程 C（チオエーテルからスルホンへの酸化）において、工業的なスケールで安全かつ安価に製造を行う観点から、酸化剤としてモノ過フタル酸を使用することができる。

モノ過フタル酸は、無水フタル酸と過酸化水素とを反応させることによって容易に調製することができる。

- 10 詳細には、適切な溶媒中、塩基の存在下または非存在下に無水フタル酸と過酸化水素とをほぼ等モルまたは等モル以上で混合することでモノ過フタル酸を調製する。好ましくは、過酸化水素を無水フタル酸に対して少過剰量使用する。具体的には、過酸化水素を無水フタル酸 1 モルに対して、1.0 モル～1.5 モル、好ましくは 1.0 モル～1.3 モル使用する。

- 15 モノ過フタル酸の合成原料として無水フタル酸を用いる理由は、無水フタル酸が安価であり、吸湿性がなく、また取り扱いが容易であるからである。

- 過酸化水素としては、取り扱いが容易であるという観点から、過酸化水素水を使用するのが好ましい。過酸化水素水は、通常、20%～50%、好ましくは 30%～35% 濃度のものを使用する。30%～35% 濃度の過酸化水素水は、爆
20 発の危険性が少なく、一般に市販されており、しかも安価であることから好ましい。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。経済性の観点から、炭酸ナトリウムが好ましい。

- 塩基の使用量は、無水フタル酸 1 モルに対して、通常 1.0 モル～1.3 モル、
25 好ましくは 1.0 モル～1.2 モルである。

使用する溶媒としては水等の溶媒が挙げられ、なかでも、過酸化水素に対して分解の触媒活性を示す可能性のある金属類を含まないこと、過酸化水素の溶解性および経済性の観点から、脱イオン水が好ましい。

溶媒の使用量は、無水フタル酸 1 g に対して、通常 2 ml～5 ml、好ましく

は 3 ml ~ 4 ml である。

反応温度は、通常 $-5^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、用いる試薬、反応温度によって異なるが、通常 0.5 時間 ~ 2.0 時間、好ましくは 0.5 時間 ~ 0.75 時間である。

- 5 反応が完了した後、必要に応じて、反応系を硫酸（好ましくは、98%硫酸）等の酸で中和し、通常の後処理によって、単離・精製してもよい。

また、モノ過フタル酸は、ワンポットで調製することができるため、単離・精製することなく後続の酸化反応（すなわち、上記工程 A および工程 C）に用いることができ、その結果、ビカルタミドの全合成において総工程数を減らすことができる。

以下、工程 A、B および C について詳細に説明する。

（工程 A）

- 15 工程 A は、オレフィン化合物（1）を酸化することによって式（2）で表されるエポキシ化合物（以下、化合物（2）と呼ぶ場合もある）を誘導する工程である。

工程 A において、酸化剤としてモノ過フタル酸を使用する場合、適切な反応溶媒中、酸化剤であるモノ過フタル酸を化合物（1）に添加する。

- 20 工程 A における酸化反応に適切な反応溶媒としては、例えば、トルエン、クロロベンゼン、酢酸エチル等が挙げられ、なかでも化合物（1）に対する溶解性の観点から、酢酸エチルが好ましい。

使用する反応溶媒の量は、化合物（1）1 g に対して、通常、0.5 ml ~ 1.0 ml、好ましくは 0.7 ml ~ 5 ml、より好ましくは 1.0 ml ~ 5 ml、さらにより好ましくは 2 ml ~ 5 ml であり、なおさらにより好ましくは 2.5 ml ~ 4 ml である。

- 25 モノ過フタル酸の使用量は化合物（1）1 モルに対して、通常 1.2 モル ~ 3.5 モル、好ましくは 1.5 モル ~ 3.0 モル、より好ましくは 1.8 モル ~ 2.5 モルである。

モノ過フタル酸の添加方法として、添加の容易性、安全性、操作性の観点から、モノ過フタル酸溶液の滴下が好ましい。モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、溶

液を2回以上に分けて滴下してもよい。

モノ過フタル酸溶液を調製するに適した溶媒としては、例えば、酢酸エチル、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル等）等が挙げられ、なかでも安全性の観点から、酢酸エチルが好ましい。上記反応溶媒と同一の溶媒を使用することが望

5 ましい。

反応に使用するモノ過フタル酸溶液の濃度は通常10wt%～22wt%であり、好ましくは12wt%～19wt%である。

モノ過フタル酸溶液の調製に使用する溶媒の量は、モノ過フタル酸1gに対して、通常3ml～10mlであり、好ましくは、3.5ml～7.5ml、より
10 好ましくは3.5ml～7mlである。

モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、その滴下速度は、滴下溶液の濃度、滴下溶液および被滴下溶液の温度にも依存するが、化合物(1)1gに対して通常0.5ml/分～4.0ml/分、1ml/分～4ml/分、好ましくは1.5ml/分～3.0ml/分である。

15 モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、その滴下溶液の温度は、通常0℃～35℃、好ましくは10℃～30℃である。

モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、その被滴下溶液の温度は、通常20℃～60℃、好ましくは40℃～55℃、より好ましくは50℃～55℃である。

反応温度は、通常20℃～60℃、好ましくは45℃～55℃、より好ましくは50℃～55℃である。
20

反応時間は、反応温度、その他の反応条件によって変動するが、通常5時間～15時間、好ましくは6時間～9時間である。

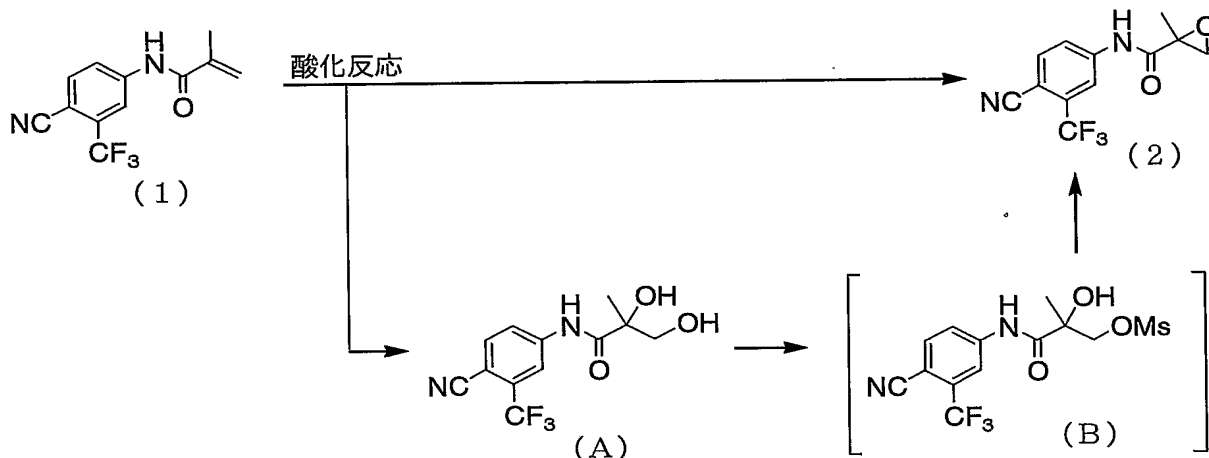
反応の進行の程度はLC（液体クロマトグラフィー）によって確認することができる。

25 反応が完了した後、必要に応じて、反応系を水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基で弱塩基性（例えば、pH=約8）とし、通常の後処理によって、単離・精製してもよい。

また、反応混合物を単離精製することなく、反応混合物を次の工程に使用してもよい。

塩基の非存在下にモノ過フタル酸を調製する場合には、工程Aの反応系中、過酸化水素と過剰量の無水フタル酸からモノ過フタル酸を上記反応温度で調製してもよい。

また、LCによって、以下の式(A)で表される副生成物(以下、副生成物(A)と呼ぶ場合もある)の存在が確認され得るが、このとき、副生成物(A)を化合物(2)に変換することも可能である(以下のスキーム2を参照のこと)。



スキーム 2

〔スキーム中、式(B)で示される化合物(以下、化合物(B)と呼ぶ場合もある)において、Msはメタンスルホニル基を示す〕

スキーム2において、上記酸化反応の副生成物(A)は、塩基の存在下、適切な溶媒中でメタンスルホニルクロリド(MsCl)を用いてメシル化され、化合物(B)を経由し、閉環することによって化合物(2)へと変換され得る(ジオール体のエポキシ化)。

化合物(B)を経由することにより、副生成物(A)を効率的に除去することができ、かつ化合物(B)を化合物(2)に容易に変換することができ、その結果、安定した品質および収率でビカルタミドを得ることができる。

適切な溶媒としては、例えば、トルエン、THF、酢酸エチル等が挙げられ、なかでも、経済性の観点からトルエンが好ましく、また、溶解性の観点からTHFが好ましい。また、上記溶媒の混合溶媒を用いてもよい。

使用する溶媒の量は、化合物(1) 1gに対して、通常1.5ml~10ml

であり、好ましくは 1.5 ml ~ 7 ml である。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等のアミン類等が挙げられ、なかでも、経済性、取り扱いやすさの観点から、トリエチルアミンが好ましい。

- 5 塩基の使用量は、化合物 (1) 1 モルに対して、通常 0.1 モル ~ 0.6 モル、好ましくは 0.15 モル ~ 0.6 モルである。

メタンスルホニルクロリドの使用量は、化合物 (1) 1 モルに対して、通常 0.05 モル ~ 0.3 モル、好ましくは 0.06 モル ~ 0.3 モルである。

- 10 塩基およびメタンスルホニルクロリドを順次添加することが好ましい。塩基およびメタンスルホニルクロリドは、それぞれ、2 回以上に分けて添加してもよい。

塩基およびメタンスルホニルクロリドを添加する際、滴下溶液の温度は、それぞれ、通常 0 °C ~ 30 °C、好ましくは 0 °C ~ 25 °C である。

塩基およびメタンスルホニルクロリドを添加する際、被滴下溶液の温度は、それぞれ、通常 0 °C ~ 15 °C、好ましくは 0 °C ~ 10 °C である。

- 15 反応温度は、通常 0 °C ~ 15 °C、好ましくは 0 °C ~ 10 °C である。

反応時間は、反応温度、その他の反応条件によって変動するが、通常 0.25 時間 ~ 0.75 時間、好ましくは 0.30 時間 ~ 0.70 時間である。

- 20 ジオール体からエポキシ体への変換反応は、上記工程 A の酸化反応の粗反応物（すなわち、化合物 (2) と副生成物 (A) とを含む混合物）から開始してもよい。

副生成物 (A) から化合物 (2) への変換によって、ビカルタミド全合成の品質および収率を向上させることができる。

反応の進行は LC によって追跡され得る。

- 25 また、反応混合物を単離精製することなく、反応混合物を次の工程に使用してもよい。

(工程 B)

工程 B は、塩基の存在下または非存在下、上記工程 A で得られる式 (2) の化合物と、4-フルオロチオフェノールとを反応させて化合物 (3) を得る工程である。

工程Bにおいて、反応系中に塩基が存在すると、4-フルオロフェノールの求核性が高くなり、得られる化合物(3)の純度および収率が向上する。

工程Bにおいて、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。経済性の観点から、水酸化ナトリウムが好ましい。水酸化ナトリウムとしては、取り扱いの容易性から水酸化ナトリウム水溶液が好ましく、水酸化ナトリウム水溶液の市販品をそのまま、または市販品を希釈して使用してもよい。使用する水酸化ナトリウム水溶液の濃度としては、通常5重量%~20重量%、好ましくは15重量%~20重量%である。

10 工程Bにおいて、操作性の観点から、適切な反応溶媒中の4-フルオロチオフェノール溶液に、塩基を予め添加(より好ましくは、塩基を含む溶液の滴下)し、その混合物に、化合物(2)を添加(より好ましくは化合物(2)を含む溶液の滴下)することが好ましい。

適切な反応溶媒としては、トルエン、THF、t-ブタノール等の極性溶媒が
15 挙げられ、なかでも、化合物(2)に対する溶解性の観点から、THFが好ましい。

反応溶媒の使用量は、化合物(2) 1gに対して通常1ml~40ml、好ましくは2ml~20mlである。

塩基の使用量は、4-フルオロチオフェノール1モルに対して、通常1.0モ
20 ル~1.3モル、好ましくは1.0モル~1.2モルである。

4-フルオロチオフェノールは、使用する4-フルオロチオフェノールの0.5~1.5容量倍の溶媒(例えば、トルエン等の炭化水素溶媒等)で希釈して滴下してもよい。

塩基の添加温度は、通常0℃~30℃、好ましくは0℃~20℃である。

25 化合物(2)の添加温度は、通常0℃~15℃、好ましくは0℃~10℃である。

化合物(2)を溶液として滴下する場合、溶媒としては、THF等の非プロトン性溶媒が挙げられ、なかでも、化合物(2)に対する溶解性の観点から、THFが好ましい。上記反応溶媒と同一の溶媒が望ましい。溶媒の使用量は、化合物

(2) 1 g に対して通常 1 ml ~ 10 ml、好ましくは 2 ml ~ 6 ml である。

反応温度は、通常 0 °C ~ 30 °C、好ましくは 0 °C ~ 20 °C である。

反応時間は、反応温度、その他の反応条件によって変動するが、通常 1 時間 ~ 20 時間、好ましくは 2 時間 ~ 15 時間である。

5 また、工程 B において、塩基を使用する場合、上記以外の塩基（例えば、トリエチルアミン等のアミン類等）を用いてもよい。塩基として経済性の観点からトリエチルアミンが好ましい。また、トリエチルアミン等の塩基を使用する場合、溶媒としてトルエン等の上記反応溶媒を用いても、用いなくてもよい。

塩基の使用量は、化合物 (1) または化合物 (2) 1 モルに対して、通常 0.3 モル ~ 1.0 モル、好ましくは 0.3 モル ~ 0.8 モルである。

4-フルオロチオフェノールの使用量は、化合物 (1) または化合物 (2) 1 モルに対して、通常 1.0 モル ~ 1.7 モル、好ましくは 1.0 モル ~ 1.5 モルである。

15 工程 B において、塩基を用いる場合、操作性の観点から、化合物 (2) に 4-フルオロチオフェノールを予め添加（好ましくは、滴下）しておき、その混合物に塩基を添加することが好ましい。4-フルオロチオフェノールを溶媒（例えば、トルエン等）で希釈して添加（好ましくは、滴下）してもよい。また、必要に応じて、4-フルオロチオフェノールを 2 回以上に分けてさらに添加してもよい。

20 4-フルオロチオフェノールの添加温度は、通常 0 °C ~ 20 °C、好ましくは 0 °C ~ 15 °C である。

塩基の添加温度は、通常 0 °C ~ 35 °C、好ましくは 0 °C ~ 30 °C である。

反応温度は、通常 0 °C ~ 60 °C、好ましくは 0 °C ~ 50 °C である。

反応時間は、反応温度、その他の反応条件によって変動するが、通常 9 時間 ~ 48 時間、好ましくは 10 時間 ~ 24 時間である。

25 反応混合物を単離精製することなく、次の工程に付してもよい。

また、反応が完了した後、通常の後処理を行い、必要に応じて、単離・精製してもよい。

(工程 C)

工程 C は、スルフィド化合物 (3) を酸化することによってピカルタミド (I

)を誘導する工程である。本発明の工程Cの酸化は、酸化剤としてモノ過フタル酸あるいは過酸化水素を用いた酸化が好ましい。

工程Cにおいて、酸化剤としてモノ過フタル酸を使用する場合について以下に説明する。

- 5 工程Cにおいて、適切な反応溶媒中、酸化剤であるモノ過フタル酸を化合物(3)に添加する。

工程Cにおける酸化反応に適切な反応溶媒としては、操作性の観点から、酢酸エチルが好ましい。

- 10 使用する溶媒の量は、化合物(3) 1gに対して、通常1ml~20ml、好ましくは1.5ml~10ml、好ましくは1ml~3ml、より好ましくは1.5ml~2.5mlである。

モノ過フタル酸の使用量は化合物(3) 1モルに対して、通常2.1モル~5モル、好ましくは2.2モル~4.5モル、好ましくは3モル~5モル、より好ましくは3.5モル~4.5モルである。

- 15 モノ過フタル酸の添加方法として、添加の容易性、安全性、操作性の観点から、モノ過フタル酸溶液の滴下が好ましい。モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、溶液を2回以上に分けて滴下してもよい。

- 20 モノ過フタル酸溶液を調製するのに適切な溶媒としては、例えば、酢酸エチル、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル等)等が挙げられ、なかでも安全性の観点から、酢酸エチルが好ましい。上記反応溶媒と同一の溶媒を使用することが望ましい。

反応に使用するモノ過フタル酸溶液の濃度は、通常10wt%~22wt%であり、好ましくは12wt%~19wt%である。

- 25 モノ過フタル酸溶液の調製に使用する溶媒の量は、モノ過フタル酸1gに対して、通常3ml~10mlであり、好ましくは3.5ml~7.5ml、より好ましくは3.5ml~7mlである。

モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、その滴下速度は、滴下溶液の濃度、滴下溶液および被滴下溶液の温度にも依存するが、化合物(3) 1gに対して、通常1ml/分~4ml/分、好ましくは1.5ml/分~3.0ml/分である。

モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、その滴下溶液の温度は、通常 $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $10^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ である。

モノ過フタル酸溶液を滴下する場合、その被滴下溶液の温度は、通常 $0^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 55^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、さらにより好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ である。

反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 55^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、さらにより好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、反応温度、その他の反応条件によって変動するが、通常 0.5 時間 \sim 24 時間、好ましくは 0.5 時間 \sim 15 時間、より好ましくは 0.5 時間 \sim 10 5 時間、さらにより好ましくは 1 時間 \sim 3 時間である。

また、塩基の非存在下にモノ過フタル酸を調製する場合には、工程 C の反応系中、過酸化水素と過剰量の無水フタル酸からモノ過フタル酸を上記反応温度で調製してもよい。

反応が完了した後、必要に応じて、反応系を水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基で弱塩基性（例えば、 $\text{pH} = \text{約 } 8$ ）とし、通常の後処理によって、単離・精製してもよい。

あるいは、工程 C において酸化剤として過酸化水素を使用する場合について以下に説明する。

工程 C において、タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物、フェニルホスホン酸および相間移動触媒の存在下、酢酸エチル中、化合物 (3) と過酸化水素水とを反応させることにより、ビカルタミドを製造することができる。具体的には、例えば、タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物、フェニルホスホン酸、相間移動触媒および過酸化水素水を反応容器中に仕込み、これに化合物 (3) の酢酸エチル溶液を添加する。化合物 (3) の酢酸エチル溶液の添加方法は、特に限定はなく、例えば、滴下、注入などが挙げられ、反応熱の除熱がしやすいという点から滴下が好ましい。また、添加に要する時間は、反応スケールにもよるが、通常 30 分間 \sim 5 時間である。

酸化剤として過酸化水素を使用する場合、溶媒として酢酸エチルを使用することが必須である。なぜなら、酢酸エチルは安価であり、酸化されにくく、かつ燃

焼してもダイオキシンを生じないという特性を有しており、さらに他の溶媒に比べて酸化反応を良好に進行させるからである。使用する酢酸エチルの量は、攪拌が可能である限り特に制限はないが、通常、化合物(3)の1倍重量以上、好ましくは1~20倍重量、より好ましくは2~10倍重量である。2~10倍重量

5 であれば、反応が進行し易く、かつ攪拌も容易である。

工程Cにおいて使用する酸化剤としては、環境調和性の観点から過酸化水素が好ましい。なぜなら、過酸化水素は、酸化反応後の副生成物として水のみしか生じないからである。特に、取り扱い易いという点から過酸化水素水が好ましい。過酸化水素水は通常20~50%、好ましくは30~35%濃度のものを使用す

10 る。30~35%濃度のものは爆発の危険性が少なく安価であるため好ましい。その使用量は通常、化合物(3)に対してモル比で2.5以上であり、2.5未満の場合、硫黄原子が十分に酸化されず、スルホンとスルホキシドの選択性が悪くなるため好ましくない。高選択的にスルホンを生成させるためには、このモル比が3~6であることが好ましい。

15 工程Cにおいて酸化剤として過酸化水素を使用する場合、反応触媒として、タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物―フェニルホスホン酸―相間移動触媒の触媒系を使用する。タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物、フェニルホスホン酸および相間移動触媒の各使用量は、それぞれ、化合物(3)に対して、通常0.1モル%以上であり、好ましくは0.1~10モル%、さらに好ま

20 しくは0.5~5モル%である。これらの触媒の使用量が1つでも0.1モル%未満の場合、反応が完結しないことや、反応時間が長くなってしまうことがあるため好ましくない。また0.5~5モル%であることが反応時間および経済性の点で好ましい。

タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物としては、タングステン酸ナトリウム水和物が好ましく、タングステン酸ナトリウム水和物としては、例えば、タングステン酸ナトリウム10水和物、タングステン酸ナトリウム2水和物などが挙げられ、そのなかでもタングステン酸ナトリウム2水和物が好ましい。

相間移動触媒としては特に制限はなく、例えば、第4級アンモニウム塩(例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロ

リド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシドなど)、ホスホニウムのハロゲン化物等が挙げられ、第4級アンモニウム塩が好ましい。なかでも、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシドを使用することは、入手が容易であり、かつ安価で

5 あるため好ましく、特に、テトラブチルアンモニウムブロミドが好ましい。

反応温度は、反応が進行する限り特に制限されないが、酢酸エチルの還流温度（常圧で73～76℃）で行うことが、反応時間を短縮できるため好ましい。

化合物（3）は、例えば、特公平4-32061号公報に記載の方法に従って得ることもできる。

10 （ビカルタミドの単離・精製）

ビカルタミドは定法で単離することができる。例えば、反応終了後、クエンチし、反応混合物に抽出溶媒（例えば、酢酸エチルなどの有機溶媒）を添加、攪拌し、静置する。静置後、分液して得られた抽出液（有機層）を洗浄、乾燥し、濃縮する。単離したビカルタミドは、定法によって精製することもできるが、特定

15 の溶媒からビカルタミドの結晶を析出させることで、より高純度のビカルタミド結晶を高収率で得ることができる。以下にビカルタミド結晶の製造方法を詳細に説明する。

（ビカルタミド結晶の製造方法）

本願発明において、ビカルタミド結晶の製造方法は、以下の工程Ⅰ～Ⅲを

20 包含することを特徴とする：

Ⅰ． ビカルタミドを含む溶液を調製する工程、

Ⅱ． 必要に応じて、工程Ⅰで得られる溶液に炭化水素溶媒を添加する工程、

Ⅲ． 工程ⅠまたはⅡで得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を

25 析出させる工程。

（工程Ⅰ）

工程Ⅰは、ビカルタミドを含む溶液を調製する工程である。

ビカルタミドを含む溶液を調製する手段としては、例えば、ビカルタミドへの溶媒の添加が挙げられる。

溶媒としては、例えば、酢酸エチル等の有機溶媒が挙げられ、溶解性の観点から、酢酸エチルが好ましい。

溶媒の添加量は、ビカルタミド 1 g に対して通常 1.0 ml ~ 10 ml、好ましくは 1.2 ml ~ 6 ml、より好ましくは 1.4 ml ~ 6 ml、好ましくは 2 ml ~ 10 ml、より好ましくは 2 ml ~ 6 ml である。特に、溶媒が酢酸エチルである場合、ビカルタミド 1 g に対して通常 1.0 ml ~ 10 ml、好ましくは 1.2 ml ~ 6 ml、より好ましくは 1.4 ml ~ 6 ml、好ましくは 2 ml ~ 10 ml、より好ましくは 2 ml ~ 6 ml である。

ビカルタミドを含む溶液を通常 40℃ ~ 70℃、好ましくは 50℃ ~ 70℃ に加温する。特に、溶媒が酢酸エチルである場合、40℃ ~ 70℃、好ましくは 50℃ ~ 70℃ に加温する。

また、ビカルタミドを含む溶液を調製する手段としては、ビカルタミド溶液の濃縮が挙げられる。濃縮されるビカルタミド溶液としては、例えば、ビカルタミドが過剰量の上記溶媒中に溶解した溶液、および上記単離のところで説明した抽出液（ビカルタミドを含む有機層、好ましくは酢酸エチル層）等が挙げられる。

工程 I において、濃縮によってビカルタミドを含む溶液を調製する場合、ビカルタミドの結晶が析出しない程度に濃縮することが好ましい。ビカルタミド 1 g に対して溶液を通常 2 ml ~ 10 ml、好ましくは 2 ml ~ 6 ml にまで濃縮する（常圧 ~ 減圧下）。特に、溶媒が酢酸エチルである場合、ビカルタミド 1 g に対して溶液を通常 2 ml ~ 10 ml、2 ml ~ 6 ml にまで濃縮することが好ましい。また、濃縮後、ビカルタミド結晶が析出しないような温度で濃縮液を維持することが好ましい。濃縮液を通常 40℃ ~ 80℃、好ましくは 50℃ ~ 70℃ に維持する。特に、溶媒が酢酸エチルである場合、溶液を通常 40℃ ~ 80℃、好ましくは 50℃ ~ 70℃ に維持する。

25 (工程 II)

工程 II は、必要に応じて、工程 I で得られる溶液に炭化水素溶媒を添加する工程である。

工程 II で使用する炭化水素溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル等が挙げられるが、ヘキサン、ヘプタンが好ましい。なかでも、ヘプ

タンが好ましく、*n*-ヘプタンが特に好ましい。

添加する炭化水素溶媒の温度は、通常0℃～50℃、好ましくは15℃～30℃である。

炭化水素溶媒を添加するとき、上記工程Iで得られる溶液の温度は、通常40℃～80℃、好ましくは50℃～70℃、特に、溶媒が酢酸エチルである場合、40℃～70℃、好ましくは50℃～70℃である。

工程IIにおいて使用する炭化水素溶媒の量はピカルタミド1gに対して通常1.5ml～5ml、好ましくは2ml～5ml、好ましくは1.5ml～3.5ml、より好ましくは2.5ml～3.5mlであり、特に、炭化水素溶媒がヘプタンである場合、通常1.5ml～4.0ml、好ましくは1.5ml～3.5ml、好ましくは2.5ml～4.0mlである。

工程IIにおいて、炭化水素溶媒の添加速度は、ピカルタミド1gに対して、通常1.0ml/分～5.0ml/分、好ましくは1.0ml/分～4.0ml/分であり、特に炭化水素溶媒がヘプタンである場合、通常1.0ml/分～15.5ml/分、好ましくは1.0ml/分～10.0ml/分、より好ましくは1.0ml/分～5.0ml/分、さらにより好ましくは1.0ml/分～4.0ml/分である。

(工程III)

工程IIIは、工程IまたはIIで得られる溶液を冷却してピカルタミドの結晶を析出させる工程である。

工程IIIにおいて、冷却温度は、0℃～40℃、好ましくは0℃～30℃、より好ましくは10℃～30℃である。

工程IIIにおいて、冷却時間は、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間、より好ましくは1時間～5時間、さらにより好ましくは1.5時間～3時間である。

工程IIIにおいて、冷却時にピカルタミド溶液を含む溶液を攪拌し、その後、必要に応じて、容器を静置することが好ましい。

工程I～IIIの例として、ピカルタミドの結晶を析出する際に酢酸エチルとヘプタンとの混合溶媒を用いる場合、その使用量は、酢酸エチルの量が、例えば、

化合物(3)に対して3.5~10ml/g、好ましくは4.5~6.5ml/gであり、ヘプタンの量が、例えば、化合物(3)に対して2~5ml/g、好ましくは2.5~4.5ml/gである。

5 また、工程I~IIIの例として、ビカルタミドの結晶を析出する際に濃縮によりビカルタミドを含む溶液を調製する場合、単離の際に得られる有機層（好ましくは、酢酸エチル層）を生成物が析出しない程度に濃縮する。続いて、濃縮したビカルタミドの溶液（好ましくは酢酸エチル溶液）を冷却する。冷却温度は、50℃以上反応温度未満、好ましくは55℃~70℃である。このとき結晶が析出し始め、この溶液に同温度でヘプタンを添加（好ましくは滴下）し、さらに冷却（10℃~40℃、好ましくは15℃~30℃）することによって、ビカルタミドの高純度の結晶を得ることができる。

上記のように、ビカルタミドの結晶を析出することで、高純度（98.0%~99.9%）のビカルタミド結晶を高収率（98.50%~99.99%）で得ることができる。

15 ビカルタミド結晶の結晶多形の評価をX線回折（XRD）および¹³C核 固体NMR測定によって行う。また、ビカルタミド結晶の粒度分布および平均粒子径についても測定を行う。本発明のビカルタミド結晶の製造方法によって得られるビカルタミド結晶は、以下の実施例に示す特徴を有することが明らかとなった。

発明を実施するための最良の形態

20 本発明をより詳細に説明するために以下に参考例および実施例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

（参考例1）

モノ過フタル酸の調製

25 500mlの4つ口フラスコに脱イオン水（125ml）、Na₂CO₃（31.0g、0.25mol）、35% H₂O₂（29.15g、0.3mol）を順次加え、ドライアイス-メタノールバス中、-5℃~0℃で攪拌した。これに無水フタル酸（37.0g、0.25mol）を加え、30分間攪拌した。バスを取り除き、酢酸エチル（100ml）を加え、98% H₂SO₄（15ml）を脱イオン水（50ml）で希釈した溶液中で中和した。分液後、水層を酢酸エチル

(60 ml) で抽出した。得られた有機層を 0.64 g 取り、飽和 NaI-IPA (イソプロピルアルコール) 溶液 (5 ml)、10% 酢酸-IPA 溶液 (20 ml) を加え、5 分間煮沸した。これを 0.1 N チオ硫酸ナトリウム水溶液で滴定した結果、モノ過フタル酸は 33.5 g 存在し、収率は 76.9% であった。

5 (参考例 2)

N-メタクリロイル-4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンの合成

4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンおよびメタクリル酸クロリドを原料として、J. Med. Chem., 1988, 954-959 に記載の方法に従って標題化合物を調製する。

10 (実施例 1)

4-シアノ-N-(2,3-エポキシ-2-メチルプロピオニル)-3-トリフルオロメチルアニリンの合成

- 300 ml の四つ口フラスコに N-メタクリロイル-4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリン (13.8 g、54 mmol)、酢酸エチル (40 ml) を加え、50°C~55°C で加熱した。モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (108.05 g、純分 19.82 g、110 mmol) を 50°C~55°C の範囲の温度で 3.9 時間かけて滴下した。上記温度で 4.5 時間攪拌した後、さらにモノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (10.36 g、純分 1.90 g、10.4 mmol) を 10 分かけて滴下した。その後 1 時間攪拌し、室温で終夜放置した。20% KOH 水溶液で pH=8 (万能試験紙) とし、分液した。有機層を、脱イオン水 (20 ml) に Na₂S₂O₅ (5.0 g) を溶解させた液で洗浄後、MgSO₄ で乾燥し、活性炭 (カルボラフィン 0.5 g) で脱色し、減圧濃縮した。残渣にトルエン (60 ml) を加え、80°C に加熱した。25°C まで冷却した後、濾過を行い、4-シアノ-N-(2,3-エポキシ-2-メチルプロピオニル)-3-トリフルオロメチルアニリンを得た (11.37 g、収率 77.3%)。純度 98.7%。

分析データ：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.40 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 1

H), 1.68 (s, 3H).

(実施例2)

4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルチオ)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

5 実施例2-1

標題化合物を J. Med. Chem., 1988, 954-959 に記載の方法に従って調製する。

200 ml の四つ口フラスコに NaH (1.86 g、46.5 mmol)、THF (30 ml) を加え、氷冷下で攪拌した。4-フルオロチオフェノール (5.16 g、40.3 mmol) を THF (30 ml) で希釈し、滴下した。30 分
10 攪拌後、4'-シアノ-N-(2,3-エポキシ-2-メチルプロピオニル)-3'-トリフルオロメチルアニリン (10.37 g、38.4 mmol) を THF (50 ml) 中に溶解させて滴下した。1 時間攪拌後、バスを取り除き、室温で終夜攪拌した。飽和食塩水 (40 ml)、トルエン (40 ml) を加え、分液した。有機層に飽和食塩水 (20 ml)、酢酸エチル (80 ml) を加え、5 N HCl
15 で中和した。分液後、有機層を飽和食塩水 (30 ml) で 2 回洗浄した。MgSO₄ で乾燥、活性炭 (カルボラフィン 0.5 g) で脱色し、減圧濃縮を行ない、残渣を得た。残渣にトルエン (30 ml) を加え、70°C~65°C の温度で n-ヘプタン (22 ml) を滴下した。滴下終了後、室温まで徐冷してろ過を行ない、目的化合物 (15.74 g、収率 93.9%) を得た。純度 98.7%。

20 実施例2-2

100 ml の四つ口フラスコに 4-フルオロチオフェノール (2.79 g、21.8 mmol)、THF (30 ml) を加え、氷冷下攪拌した。20% NaOH 水溶液 (5.0 g、25.0 mmol) を滴下した。4'-シアノ-N-(2,3-エポキシ-2-メチルプロピオニル)-3'-トリフルオロメチルアニリン (5.59 g、20.7 mmol) を THF (25 ml) に溶解させ、5°C~10°C の範囲で滴下した。2 時間攪拌後、トルエン (15 ml)、飽和食塩水 (15 ml) を加え、分液した。有機層に飽和食塩水 (20 ml) を加え、5 N HCl
25 で pH=4 (万能試験紙) とし、洗浄した。MgSO₄ で乾燥、活性炭 (カルボラフィン 0.5 g) で脱色し、減圧濃縮を行ない、残渣を得た。残渣にトル

エン (15 ml) を加え、70℃～65℃の温度でn-ヘプタン (10 ml) を滴下した。滴下終了後、室温まで徐冷してろ過を行ない、目的化合物 (7.45 g、収率90.2%) を得た。純度99.0%。

(実施例3)

5 4'-シアノ-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

200 ml の四つ口フラスコに4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルチオ)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリド (12.20 g、30.6 mmol) および酢酸エチル (20 ml) を順次加え、氷冷下 (2℃～7℃) で攪拌した。モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (166.58 g、純分22.31 g、122.5 mmol) を10℃以下で滴下し、1時間攪拌した。20% KOH 溶液 (117.5 g) を滴下し、分液した。水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出し、有機層を合わせてピロ亜硫酸ナトリウム (3.0 g) を脱イオン水 (30 ml) 中に溶解させた水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (66 ml) を加え、60℃に加熱した。60℃～65℃の温度でn-ヘプタン (40 ml) を40分間かけて滴下した。滴下終了後、室温 (約20℃～25℃) まで徐冷し、濾過を行い、4'-シアノ-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリド (12.24 g、収率91.2%) を得た。純度99.97%。

(実施例4)

4'-シアノ-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

(1) 4-シアノ-N-(2,3-エポキシ-2-メチルプロピオニル)-3-トリフルオロメチルアニリンの合成

500 ml の四つ口フラスコにN-メタクリロイル-4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリン (15.0 g、59.0 mmol)、酢酸エチル (15 ml) を加え、50～55℃に加熱した。モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (130.21 g、純分21.49 g、118.0 mmol) を3.25時間かけて滴

下した。上記温度で2時間攪拌した後、モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液（32.55 g、純分5.37 g、29.5 mmol）を25分かけて滴下した。その後、2時間攪拌し、室温で終夜放置した。20% KOH 水溶液（100 ml）でpH=約8（万能試験紙）として、10% Na₂SO₃（45.40 g）を加え、
 5 分液した。有機層を、脱イオン水（20 ml）にNa₂S₂O₅（5.0 g）を溶解させた液で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、LC分析を行った。

— LC条件 —

移動相：0.02 M KH₂PO₄ 水溶液：アセトニトリル=50：50（v/v）の一定組成

10 カラム：SUMIPAX ODS C-212

温度：40°C

波長：254 nm

流速：1 mL/min

目的のエポキシ体〔4-シアノ-N-（2,3-エポキシ-2-メチルプロピ
 15 オニル）-3-トリフルオロメチルアニリン〕のLC感度値を100%とした場合、副生成物であるジオール体〔4-シアノ-N-（2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピオニル）-3-トリフルオロメチルアニリン〕は5.51%であった。

（2）ジオール体の4-シアノ-N-（2,3-エポキシ-2-メチルプロピ
 20 オニル）-3-トリフルオロメチルアニリンへの変換

上記（1）で得られた反応混合物を減圧濃縮後、トルエン（50 ml）を加え、再度減圧濃縮した。トルエン（30 ml）を加え、氷冷下、攪拌した。MsCl（1.35 g、11.8 mmol）およびEt₃N（2.39 g、23.6 mmol）を10°C以下で滴下した。LC分析（上記LC条件と同条件）の結果、エ
 25 ポキシ体に対してジオール体は0.32%であった。再度MsCl（0.36 g、3.1 mmol）およびEt₃N（0.60 g、5.9 mmol）を10°C以下で滴下した。LC分析（上記LC条件と同条件）の結果、エポキシ体に対してジオール体は0.20%であった。

（3）4'-シアノ-3-（4-フルオロフェニルチオ）-2-ヒドロキシ

- 2 - メチル - 3' - トリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

上記 (2) で得られた反応混合物を氷冷下、5℃まで冷却した。4-フルオロチオフェノール (7.60 g、59.3 mmol) を 10℃以下で滴下後、Et₃N (2.42 g、23.9 mmol) を加えた。1時間後、4-フルオロチオフェノール (0.5 ml、0.602 g、4.7 mmol) を追加した。さらに 1時間後、4-フルオロチオフェノール (0.5 ml、4.7 mmol) を追加して、室温で終夜攪拌した。飽和食塩水 (40 ml) 中に反応混合物を加え、分液した。有機層に飽和食塩水 (40 ml) を加え、5 N (mol/l) HCl で pH = 約 3 (万能試験紙) として、洗浄した。MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン (50 ml) を加え、70℃に加熱した。活性炭 (カルボラフィン、0.5 g)、γ-アルミナ (1.0 g) を加え、上記温度で 10 分間攪拌後、ろ過した。20℃まで徐冷却後、ろ過を行い、スルフィド体 [4'-シアノー-3-[(4-フルオロフェニルチオ)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリド] (18.19 g) を得た。

15 純度 98.4%、収率 77.4% ((1) から (3) の全収率)。

(4) 4'-シアノー-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

上記 (3) で得られたスルフィド体 (18.14 g、45.5 mmol) に酢酸エチル (30 ml) を加え、氷冷下、攪拌した。モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (116.22 g、純分 20.73 g、113.82 mmol) を 5℃以下で滴下した。滴下終了後、バスを取り除き、室温で終夜攪拌した。20% KOH 水溶液で pH = 約 8 (万能試験紙) として分液後、有機層を 10% 重亜硫酸ナトリウム水溶液 (60 ml)、飽和食塩水 (60 ml) で洗浄した。MgSO₄ で乾燥後、活性炭 (0.60 g) を加え、ろ過した。減圧濃縮を行い、残渣に 25 酢酸エチル (20 ml) を加え、65℃まで加熱した。15℃まで徐冷後、ろ過を行い、4'-シアノー-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリド (13.84 g) を得た。収率 70.6%、純度 99.8%。

(実施例 5)

4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルチオ)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

500 ml の四つ口フラスコに N-メタクリロイル-4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリン (15.0 g、59.0 mmol)、酢酸エチル (25 ml) を加え、50~55℃で加熱した。モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (160.14 g、純分 21.49 g、118.0 mmol) を 3.16 時間かけて滴下した。上記温度で 2 時間攪拌した後、モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (46.95 g、純分 6.12 g、33.6 mmol) を 1.5 時間かけて滴下して 1.5 時間攪拌した。20% KOH 水溶液 (100 ml) で pH=約 8 (万能試験紙) として、10% Na₂SO₃ (45.40 g) を加え分液した。有機層を、脱イオン水 (20 ml) に Na₂S₂O₅ (5.0 g) を溶解させた液で洗浄後、MgSO₄ で乾燥した。エポキシ体の LC 感度値を 100% とした場合、ジオール体は 6.91% であった。

得られた反応混合物を減圧濃縮後、トルエン (50 ml) を加え、再度減圧濃縮した。トルエン (30 ml) を加え、氷冷下、攪拌した。MsCl (2.04 g、17.7 mmol) および Et₃N (3.58 g、35.4 mmol) を 10℃以下で滴下した。LC 分析 (上記 LC 条件と同条件) の結果、エポキシ体に対してジオール体は 0.37% であった。

得られた反応混合物を氷冷下、5℃まで冷却した。4-フルオロチオフェノール (9.15 g、71.4 mmol) を 10℃以下で滴下した。1 時間後、4-フルオロチオフェノール (0.5 ml、0.602 g、4.7 mmol) を追加して、室温で終夜攪拌した。飽和食塩水 40 ml 中に反応混合物を加え、分液した。有機層に飽和食塩水 (40 ml) を加え、5 N (mol/l) HCl で pH=約 3 (万能試験紙) として、洗浄した。MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン (50 ml) を加え、70℃に加熱した。活性炭 (カルボラフィン、0.5 g)、γ-アルミナ (1.0 g) を加え、上記温度で 10 分間攪拌後、ろ過した。20℃まで徐冷却後、ろ過を行い、スルフィド体 (17.65 g) を得た。純度 96.5%、収率 75.1%。

(実施例 6)

4'-シアノー-3-(4-フルオロフェニルチオ)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-トリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

以下の反応は特に断らない限り、窒素雰囲気下で行った。

500 ml の四つ口フラスコに N-メタクリロイル-4-シアノー-3'-トリフルオロメチルアニリン (15.0 g、59.0 mmol)、酢酸エチル (40 ml) を加え、50~55℃で加熱した。窒素は 10 ml/min の流速で流した。モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (119.4 g、純分 21.5 g、118 mmol) を滴下し、2 時間攪拌した。その後、モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液 (55.7 g、純分 10.0 g、55 mmol) を滴下し、4 時間攪拌した。10℃以下に冷却後、15% Na₂SO₃ 溶液 (99.1 g) を滴下した。その後、20% KOH 水溶液を滴下し、pH=8.3 として分液した。有機層を減圧濃縮した。トルエン (50 ml) を加え、再度、減圧濃縮した。残渣に THF (90 ml) を加え、溶解後、10℃以下に冷却した。Et₃N (2.4 g、23.6 mmol)、MsCl (1.4 g、12.2 mmol) を順次 10℃以下で滴下し、30 分攪拌した。再度、Et₃N (0.63 g、6.2 mmol)、MsCl (0.35 g、3.0 mmol) を 10℃以下で滴下し、30 分攪拌した。LC 分析の結果、ジオール体は検出されなかった。その後、4-フルオロチオフェノール (9.12 g、7.6 ml、71.2 mmol) をトルエン (15 ml) で希釈して 10℃以下で滴下した。1 時間攪拌後、バスを取り除き、室温で 20 時間攪拌した。Et₃N (4.8 g、47.7 mmol) を滴下して、40℃に加熱し、8 時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水 (70 ml) を加え、分液した。飽和食塩水 50 ml を加え、35% HCl で pH<3 (万能試験紙) とし、分液した。有機層を減圧濃縮後、トルエン (60 ml) を加え、65℃に加熱後、γ-アルミナ (0.75 g)、活性炭 (0.90 g) を加え、濾過した。その後、10℃以下に徐冷し、濾過して標題化合物を 19.71 g、収率 83.9% (N-メタクリロイル-4-シアノー-3'-トリフルオロメチルアニリンからの収率)、純度 99.4% (LC) で得た。

(実施例 7)

4'-シアノー-3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-2-ヒドロキシ

ー2ーメチルー3'ートリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

4'ーシアノー3ー(4ーフルオロフェニルチオ)ー2ーヒドロキシー2ーメチルー3'ートリフルオロメチルプロピオンアニリド(16.74 g、42.02 mmol)に酢酸エチル(130 ml)を加え、氷冷下、0℃で攪拌した。モノ過フタル酸の酢酸エチル溶液(116.72 g、純分19.13 g、105.03 mmol)を5℃以下で滴下した。滴下終了後、バスを取り除き、室温で終夜攪拌した。重亜硫酸ナトリウム7.94 gを水40 mlに溶解した溶液で反応混合物を洗浄し、分液した。有機層を90～95℃の浴温で濃縮を行い、酢酸エチル(240 ml)を留去(留去温度75～77℃)し、溶液を約65 mlとした。10℃まで12時間徐冷後、40分間攪拌し、濾過を行い、標題化合物の結晶(15.50 g)を得た。収率85.7%、純度99.56%。

(実施例8)

4'ーシアノー3ー[(4ーフルオロフェニル)スルホニル]ー2ーヒドロキシー2ーメチルー3'ートリフルオロメチルプロピオンアニリドの合成

タングステン酸ナトリウム2水和物1.48 g(4.5 mmol)、フェニルホスホン酸356 mg(2.25 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド725 mg(2.25 mmol)および35%過酸化水素水109.3 g(1.125 mol)を反応容器中に仕込み、15～25℃で30分間攪拌する。4'ーシアノー3ー(4ーフルオロフェニルチオ)ー2ーヒドロキシー2ーメチルー3'ートリフルオロメチルプロピオンアニリド89.63 g(225 mmol)の酢酸エチル(225 ml)溶液を40分かけて滴下する。滴下終了後、73℃から76℃の温度で1時間還流する。

反応完了後、抽出液としてさらに酢酸エチル675 mlを添加し、60～70℃で30分間攪拌し、30分間静置した後、水層を分離する。得られた有機層を10%亜硫酸ソーダ300 g、15%食塩水300 gで洗浄する。次に酢酸エチル400 mlを常圧濃縮した後60℃まで冷却する(結晶が析出し始める)。同温でヘプタン300 mlを35分かけて滴下し、その後20℃まで冷却する。得られた結晶を濾取し、酢酸エチル(50 ml)ーヘプタン(30 ml)の混合溶媒で洗浄した後、乾燥させ、標題化合物89.6 gを得た。収率は92.6%で

あった。

融点：192～194℃（文献値191～193℃）

HPLC純度：99.93%（スミパックODS A-212：アセトニトリル／0.1%酢酸水溶液）

- 5 上記参考例および実施例において使用する硫酸マグネシウム（ MgSO_4 ）はすべて硫酸マグネシウムの無水物を意味する。

・結晶多形の評価（X線回折（XRD））

- 10 ビカルタミドの結晶形態を規定するため、ビカルタミド結晶のXRD測定を行う。

（測定条件）

- 装置 : RIGAKU ミニフレックス（理学電機社製）
フィルター : $K\beta$ フィルター
波長 : $K_{\alpha 1}$
15 XGターゲット : Cu
スリット : 発散スリット

- XRDの結果、実施例3で得られたビカルタミドの結晶は、 2θ が6.2、12.3、19.1、23.9、24.7および31.1にピークを有することが分かった。また、実施例4および実施例7で得られたビカルタミドの結晶は、 2θ が12.18、16.8、18.9、23.72および24.64にピークを有することが分かった。
- 20

・結晶多形の評価（ ^{13}C -固体NMR）

ビカルタミドの結晶形態を規定するため、ビカルタミド結晶の ^{13}C 核 固体NMR測定を行う。以下に測定条件を示す。

- 25 （測定条件）

装置 : Chemagnetics 社製 CMX-300 Infinity
プローブ : セラミックプローブ
温度 : 室温（約21℃）
測定雰囲気 : 窒素ガス

- 観測核 : ^{13}C
 観測周波数 : 75.189 MHz
 パルス幅 : 4.0 μsec (90°パルス)
 スペクトル幅 : 30.003 kHz
 5 観測ポイント : 2048
 観測繰り返し時間 : 11.0 sec
 コンタクトタイム : 5.0 msec
 化学シフト基準 : ヘキサメチルベンゼンのメチル基 (外部基準 : 17.35ppm)
 試料回転速度 : 10.5 kHz
 10 測定法 : VACP/MAS

ビカルタミド結晶の ^{13}C 核 固体NMR測定によって得られたスペクトルを図1に示す。本発明のビカルタミド結晶の製造方法によって得られたビカルタミドの結晶は、固体 ^{13}C -NMRにおいて、 δ が177.08、168.16、164.69、142.31、136.58、133.09、124.80、118.50、116.16、104.68、75.56、67.14および29.23 ppmにピークを有することが明らかとなった。

・粒度分布および平均粒子径

本発明のビカルタミド結晶の製造方法によって得られたビカルタミド結晶の粒度分布および平均粒子径を測定した。測定条件および結果を以下に示す。

- 20 測定装置 : SHIMADZU パーティクルサイズアナライザー SALD-1100
 粒度分布 : D_{10} 9.5 μm 、 D_{50} 30.3 μm 、 D_{90} 65.9 μm
 平均粒子径 : 30.3 μm

産業上の利用可能性

- 本発明によれば、形態を規定したビカルタミド結晶を提供すること、ならびに
 25 環境調和性に優れ、経済的であるとともに安全性に優れ、かつ工業的に実用可能なビカルタミドおよびその結晶の製造方法を提供することができる。

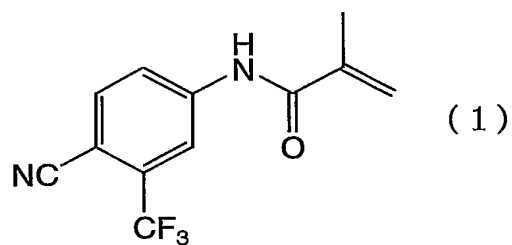
本出願は、日本で出願された特願2001-380686および特願2002-166213を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるもの

である。

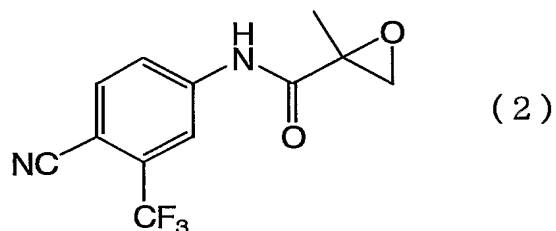
また、本明細書において引用された特許および特許出願を含む文献は、引用したことによってその内容のすべてが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

請求の範囲

1. 式 (1):

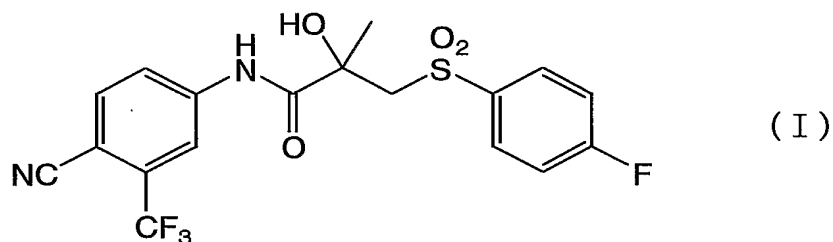


で表される化合物と、モノ過フタル酸とを反応させて、式 (2):



5

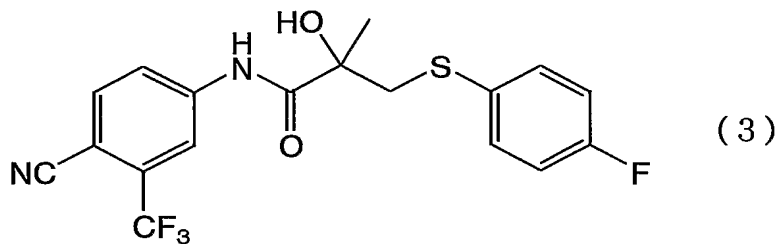
で表される化合物を得る工程を包含する、式 (I):



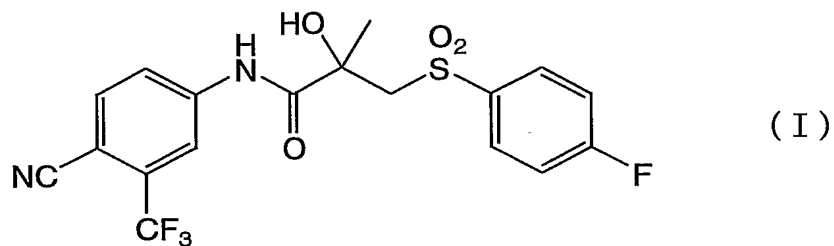
で表されるビカルタミドの製造方法。

2. さらに、メタンスルホニルクロリドを用いる請求項 1 に記載の製造方法。

10 3. 式 (3):



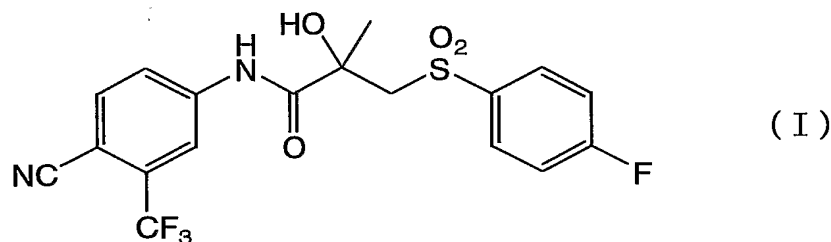
で表される化合物と、モノ過フタル酸とを反応させることを特徴とする、式 (I):



で表されるビカルタミドの製造方法。

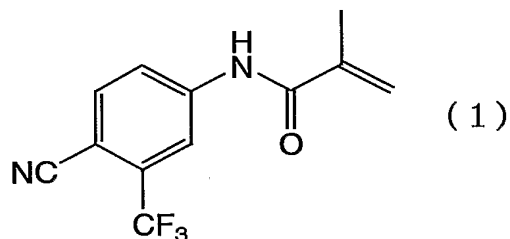
4. 無水フタル酸および過酸化水素からモノ過フタル酸を調製することを特徴とする請求項 1～3 のいずれかに記載の製造方法。

5. 以下の工程 (A)～(C) を包含する、式 (I)：

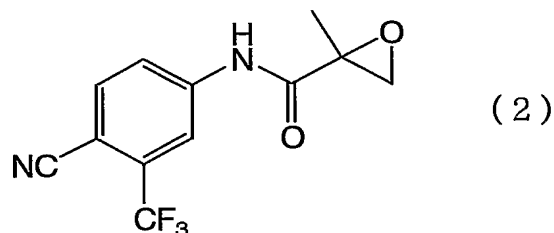


で表されるビカルタミドの製造方法：

(A) 式 (1)：

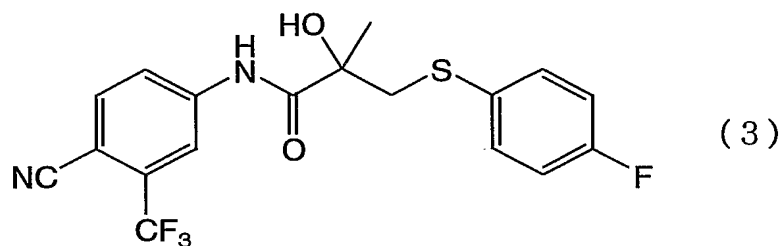


10 で表される化合物と、モノ過フタル酸とを反応させて、式 (2)：



で表される化合物を得る工程、

(B) 工程 (A) で得られた式 (2) の化合物と、4-フルオロチオフェノールとを反応させて、式 (3)：



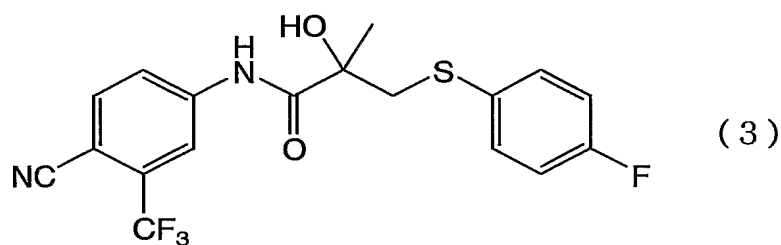
で表される化合物を得る工程、および

(C) 工程(B)で得られた式(3)の化合物と、モノ過フタル酸とを反応させてビカルタミドを得る工程。

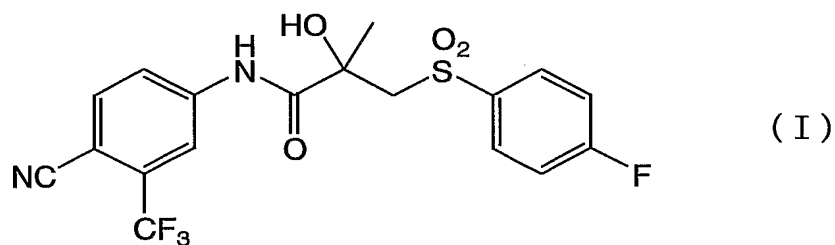
5 6. 工程(A)において、さらに、メタンスルホニルクロリドを用いる請求項5に記載の製造方法。

7. 無水フタル酸および過酸化水素からモノ過フタル酸を調製する工程を含むことを特徴とする請求項5または6に記載の製造方法。

8. タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物、フェニルホスホン酸および
10 相間移動触媒の存在下、酢酸エチル中、式(3)：



で表される化合物と過酸化水素水とを反応させることを特徴とする、式(I)：



で表されるビカルタミドの製造方法。

15 9. 過酸化水素の使用量が式(3)で表される化合物の3～6倍モル量である請求項8に記載の製造方法。

10. タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物の使用量が式(3)で表さ

れる化合物の 0.5～5 モル%量である請求項 8 または 9 に記載の製造方法。

11. フェニルホスホン酸の使用量が式 (3) で表される化合物の 0.5～5 モル%量である請求項 8～10 のいずれかに記載の製造方法。

12. 相間移動触媒の使用量が式 (3) で表される化合物の 0.5～5 モル%量である請求項 8～11 のいずれかに記載の製造方法。

13. タングステン酸ナトリウムまたはその溶媒和物がタングステン酸ナトリウム 2 水和物であり、かつ相間移動触媒がテトラブチルアンモニウムブロミドである請求項 8～12 のいずれかに記載の製造方法。

14. さらに、(I) ビカルタミドを含む溶液を調製する工程、

10 (II) 必要に応じて、工程 (I) で得られる溶液に炭化水素溶媒を添加する工程、

(III) 工程 (I) または (II) で得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を析出させる工程を包含することを特徴とする、請求項 1～13 のいずれかに記載の製造方法。

15 15. 工程 (I) において、溶液を濃縮することを特徴とする請求項 14 に記載の製造方法。

16. 溶液がビカルタミドの酢酸エチル溶液であることを特徴とする、請求項 15 に記載の製造方法。

17. 工程 (II) で得られる溶液が、酢酸エチルとヘプタンとの混合溶媒中のビカルタミド溶液であることを特徴とする、請求項 14 に記載の製造方法。

18. 工程 (I)～(III) が、それぞれ、以下の工程 (i)～(iii) であることを特徴とする、請求項 14 に記載の製造方法：

(i) ビカルタミドに酢酸エチルを添加する工程、

(ii) 必要に応じて、工程 (i) で得られる溶液に、ヘキサン、ヘプタンから選ばれる炭化水素溶媒を添加する工程、

(iii) 工程 (i) または (ii) で得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を析出させる工程。

19. 工程 (i) において、ビカルタミド 1 g に対して酢酸エチルを 1.0 ml～10 ml 添加し、工程 (ii) において、ビカルタミド 1 g に対して炭化水素

溶媒を 1.5 ml ~ 5 ml 添加することを特徴とする請求項 18 に記載の製造方法。

20. 工程 (i) において、ピカルタミド 1 g に対して酢酸エチルを 2 ml ~ 6 ml 添加し、工程 (ii) において、ピカルタミド 1 g に対して炭化水素溶媒を

5 1.5 ml ~ 3.5 ml 添加することを特徴とする請求項 18 に記載の製造方法。

21. 工程 (i) で得られる溶液が 50℃ ~ 70℃ であることを特徴とする請求項 18 ~ 20 のいずれかに記載の製造方法。

22. 工程 (ii) において、ピカルタミド 1 g に対して炭化水素溶媒を 1.0 ml / 分 ~ 4.0 ml / 分の速度で添加することを特徴とする請求項 18 ~ 21

10 のいずれかに記載の製造方法。

23. 工程 (iii) において、工程 (i) または (ii) で得られる溶液を 0℃ ~ 30℃ に冷却することを特徴とする請求項 18 ~ 22 のいずれかに記載の製造方法。

24. 以下の工程 (I) ~ (III) を包含することを特徴とするピカルタミド
15 結晶の製造方法：

(I) ピカルタミドを含む溶液を調製する工程、

(II) 必要に応じて、工程 (I) で得られる溶液に炭化水素溶媒を添加する工程、

20 (III) 工程 (I) または (II) で得られる溶液を冷却してピカルタミドの結晶を析出させる工程。

25. 工程 (I) において、溶液を濃縮することを特徴とする請求項 24 に記載の製造方法。

26. 溶液がピカルタミドの酢酸エチル溶液であることを特徴とする、請求項 25 に記載の製造方法。

27. 工程 (II) で得られる溶液が、酢酸エチルとヘプタンとの混合溶媒中のピカルタミド溶液であることを特徴とする、請求項 24 に記載の製造方法。

28. 工程 (I) ~ (III) が、それぞれ、以下の工程 (i) ~ (iii) であることを特徴とする、請求項 24 に記載の製造方法：

(i) ピカルタミドに酢酸エチルを添加する工程、

(i i) 必要に応じて、工程(i)で得られる溶液に、ヘキサン、ヘプタンから選ばれる炭化水素溶媒を添加する工程、

(i i i) 工程(i)または(i i)で得られる溶液を冷却してビカルタミドの結晶を析出させる工程。

5 29. 工程(i)において、ビカルタミド1gに対して酢酸エチルを1.0ml～10ml添加し、工程(i i)において、ビカルタミド1gに対して炭化水素溶媒を1.5ml～5ml添加することを特徴とする請求項28に記載の製造方法。

10 30. 工程(i)において、ビカルタミド1gに対して酢酸エチルを2ml～6ml添加し、工程(i i)において、ビカルタミド1gに対して炭化水素溶媒を1.5ml～3.5ml添加することを特徴とする請求項28に記載の製造方法。

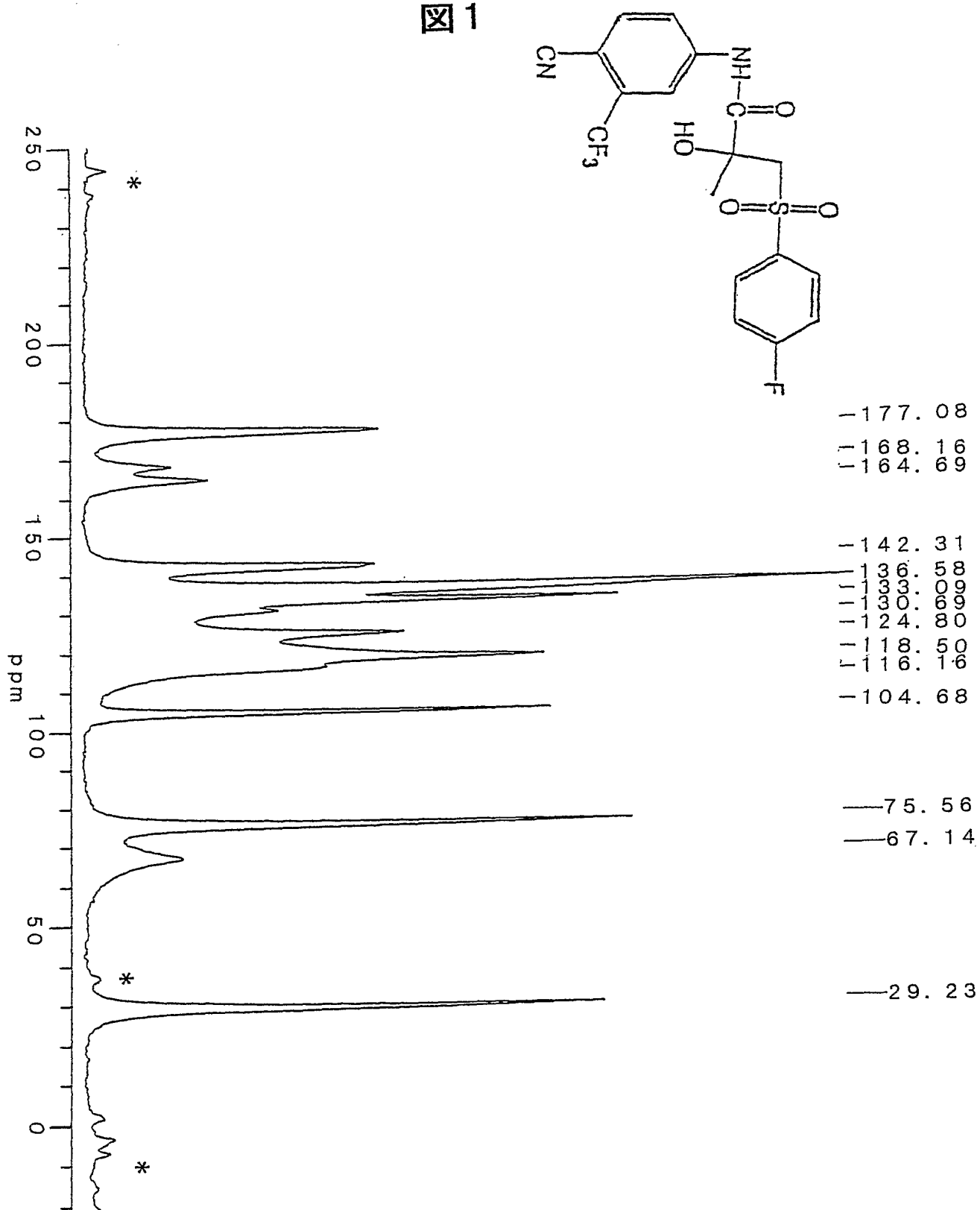
31. 工程(i)で得られる溶液が50℃～70℃であることを特徴とする請求項28～30のいずれかに記載の製造方法。

15 32. 工程(i i)において、ビカルタミド1gに対して炭化水素溶媒を1.0ml/分～4.0ml/分の速度で添加することを特徴とする請求項28～31のいずれかに記載の製造方法。

33. 工程(i i i)において、工程(i)または(i i)で得られる溶液を0℃～30℃に冷却することを特徴とする請求項28～32のいずれかに記載の製造方法。

20 34. ^{13}C -NMRにおいて、 δ が177.08、168.16、164.69、142.31、136.58、133.09、124.80、118.50、116.16、104.68、75.56、67.14および29.23ppmにピークを有するビカルタミドの結晶。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C315/02, 315/06, 317/46, A61K31/277, A61P5/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C315/00, 317/00, A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02/24638 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 28 March, 2002 (28.03.02), & US 2002/86902 A1	1-34
X	Howard TUCKER et al., "Nonsteroidal antiandrogens. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxypropioanili-des", Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol.31, No.5, pages 954 to 959	1-7,14-34
X	WO 01/00608 A1 (Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar), 04 January, 2001 (04.01.01), & EP 1189898 A1	8-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 January, 2003 (28.01.03)

Date of mailing of the international search report
25 February, 2003 (25.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C315/02, 315/06, 317/46, A61K31/277,
A61P5/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C315/00, 317/00, A61K31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/24638 A1(Bristol-Myers Squibb Company)2002.03.28 & US 2002/86902 A1	1-34
X	Howard TUCKER et al., "Nonsteroidal antiandrogens. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxypropioanilides", Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol.31, No.5, p.954-959	1-7, 14-34
X	WO 01/00608 A1(Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar)2001.01.04 & EP 1189898 A1	8-13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.01.03

国際調査報告の発送日

25.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

印

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443